

НОМО FABER

Студентська наукова робота

Тема: «ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ АОРТИ ТА
КІСТОК ЩУРІВ ЗА УМОВ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ»

Виконавець:

Хитрий І.В.

Керівник:

Лось Л.О.

План

| | |
|--|----|
| 1. Вступ | 3 |
| 2. Огляд літератури | |
| 2.1 Фізіологічна роль макро- і мікроелементів | 5 |
| 2.3 Вплив хронічної ниркової недостатності на вміст мікроелементів в організмі | 16 |
| 3. Матеріали і методи дослідження | 19 |
| 4. Результати власних досліджень та їх обговорення | 20 |
| 5. Висновки | 26 |
| 6. Список використаних джерел | 27 |

1.ВСТУП

Актуальність теми:

Однією з найактуальніших проблем сучасної медицини було і залишається з'ясування механізмів розвитку дистрофічних і склеротичних уражень кровоносних судин та пошук ефективних засобів їх запобігання та корекції. Сумна статистика свідчить, що тільки в Україні 60% від загального показника смертності припадає на хвороби, пов'язані з первинним ураженням кровоносних судин (інфаркт міокарда, гострі порушення мозкового кровообігу, тромбоемболічні ускладнення тощо).

Однією з необхідних передумов розв'язання зазначених проблем є розширення наших уявлень про суть, характер і механізми патологічних змін, що відбуваються у стінці кровоносних судин за умов дії різних чинників, здатних ініціювати ангіосклеротичні ураження.

До таких, зокрема, належить хронічна ниркова недостатність (ХНН), яка призводить до розвитку кальцинозу судинної стінки – одного з типових проявів її дистрофічно-склеротичних змін. Прискоренню прогресування цих змін при ХНН сприяють відносно специфічні для уремії фактори ризику - гіпертригліцеридемія, білково-енергетична недостатність, оксидативний стрес, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, гіпопротеїнемія, анемія, гіперпаратиреоїдизм, ендотеліальна дисфункція, порушення коагуляції, накопичення великої кількості вільних радикалів.

Існує дві основні концепції, автори яких намагаються пояснити механізми відкладання солей кальцію у тканинах стінок кровоносних судин. Прихильники першої вважають, що головною передумовою кальцифікації є ушкодження і загибель гладеньких м'язових клітин судинної стінки (судинна концепція). Прибічники другого погляду (плазмова концепція) переконані в тому, що відкладанню солей кальцію

передують фізично-хімічні зміни позаклітинних компонентів тканини, зумовлені головним чином загальними порушеннями гомеостазу в організмі (гіперкальціємія, гіперфосфатемія, ацидоз тощо).

Можна припустити, що в розвитку уражень кровоносних судин велику роль відіграють обидві групи зазначених чинників. Проте, це зовсім не знімає з порядку денного питання про центральну ланку патогенезу ангіокальцинозу – яка з подій є провідною: зміна хімічного складу плазми чи тканинних і клітинних структур судин.

Мета дослідження:

Метою даної дослідницької роботи є вивчення вмісту кальцію і деяких мікроелементів у кістковій тканині та судинній стінці в патогенезі кальцифікації артерій, що виникає за умов експериментальної недостатності нирок (сулемова нефропатія).

Задачі дослідження:

1. Дослідити вміст кальцію, магнію, заліза та цинку у судинній стінці та кістковій тканині щурів за умов експериментальної ниркової недостатності.
2. Порівняти їх рівні з рівнем елементів судинної стінки та кісткової тканини здорових тварин.

Будуть використовуватись такі методики:

1. Визначення вмісту кальцію, магнію, заліза і цинку в аорті та кістковій тканині на спектрофотометрі С-115 М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна).
2. Аналітико-статистичні методи дослідження отриманих результатів (середнє арифметичне та похибка середнього арифметичного, критерій Ст'юдента та достовірність різниці).

2.1 ФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТІВ

Стабільність хімічного складу організму є однією з найважливіших та обов'язкових умов його нормального функціонування. Виходячи з цього, відхилення у складі хімічних елементів призводять до широкого спектру порушень стану здоров'я. Тому визначення та оцінка відхилень в обміні макро- та мікроелементів, а також їх корекція є перспективним напрямком сучасної біології та медицини. [19]

Чіткого кількісного поняття «мікроелементи» у геохімії та біогеохімії не існує. Ті хімічні елементи, вміст яких в організмі людини дорівнює 0.01% і менше, належать до мікроелементів, а хімічні елементи, вміст яких перевищує 0,01% від маси тіла – до макроелементів. [1,20]

Макро- та мікроелементи є абсолютно необхідними та незамінними для організму людини. Вони беруть активну участь у складних біохімічних та фізіологічних процесах і забезпечують підтримання гомеостазу організму, входять до складу багатьох металоферментів (25 % ферментів людини є металоензимами), являють собою активатори ферментів та їх інгібітори, незамінні у синтезі вітамінів, нуклеїнових кислот і білка, діють на репаративні процеси.

Мікроелементи є каталізаторами різноманітних реакцій, і, входячи до складу ферментних систем, клітинних структур, гормонів та інших біологічних сполук, приймають участь у регуляції всіх життєвих процесів організму. А саме: у процесах росту, обміну білків, жирів, вуглеводів, активно впливають на процеси кровотворення, травлення всмоктування, транспортування, засвоєння, екскреції. [18, 2, 21]

Усі патологічні стани, спричинені дефіцитом, надлишком чи дисбалансом МЕ, отримали назву мікроелементозів. У більшості випадків мікроелементози не спричиняють ушкодження лише одного органа або однієї анатомо-фізіологічної системи. За даними численних досліджень патоморфологічний субстрат мікроелементозів може проявлятися як на

органному та тканинному, так і на клітинному рівнях. Розроблене у 90 роки ХХ століття вчення про мікроелементози істотним чином доповнює сучасну класифікацію хвороб людини. Тому порушення обміну мікроелементів є не тільки самостійними нозологічними одиницями, а й видозмінюють клініку та патологоанатомічну картину багатьох захворювань. [1, 13, 22]

На жаль сучасна медицина не дооцінює роль мікроелементів в етіології та патогенезі великої кількості захворювань, крім цього немає статистичних даних стосовно поширення мікроелементозів, мало уваги приділяється професійному, харчовому та побутовому анамнезу, який є причиною розвитку тих чи інших мікроелементозів. Порушення гомеостазу мікроелементів відіграє значну роль в етіології та патогенезі багатьох захворювань і повинно враховуватись при лікуванні.

Серед елементів, що входять до складу нашого організму кальцій (Са) займає п'яте місце після чотирьох головних елементів: вуглецю, кисню, водню та азоту. В організмі міститься в нормі близько 1200 грамів кальцію, 98-99% Са міститься у кістковій та хрящовій тканинах (у вигляді карбонату, фосфату, у сполучені з хлором, органічними кислотами та іншими речовинами) і лише 1-2% - у складі всіх органів, тканин і біологічних рідин.

Важлива біологічна роль кальцію визначається його високим вмістом в організмі людини, особливо у кістках. Суттєве значення Са полягає в утворенні та збереженні цілісності кісткової тканини. Міжклітинна кісткова речовина містить велику кількість солей Са, що разом з білками забезпечують міцність кістки. [2, 8] Окрім структурної функції кальцій впливає на проникність клітинних мембран, діючи як вторинний мессенджер, ініціюючи відповіді клітин на різні стимули. Іони Са беруть участь у передачі нервових імпульсів: встановлено його роль в процесах, пов'язаних із синтезом та виділенням нервовими синапсами медіаторів. Зниження концентрації Са у зовнішньоклітинній рідині, навколо нейрону, підвищує проникність мембрани для іонів натрію, посилює процеси збудження нейрона.

Іони Са забезпечують секрецію і перистальтику шлунково-кишкового тракту, скорочення, тривалість та силу гладеньких і скелетних м'язів, міокарду, зменшують проникність судин завдяки судинорозширювальній мембраностабілізуючій дії на гладенькі м'язи судин. [7, 29]

Добова потреба організму в кальції (800-1500 мг) зазвичай покривається за рахунок їжі. Біологічне засвоєння кальцію з харчових продуктів складає 25-40%. З 800 мг кальцію, споживаних щодня, приблизно 25–40% абсорбуються і поступають в оновлюваний кальцієвий пул. Цей пул складається з невеликої кількості кальцію в біологічних рідинах і складає 1% від загальної кількості кальцію в організмі. Останні 99% кальцію знаходяться в кістках і зубах. У дорослої людини позаклітинний пул кальцію оновлюється 20–30 разів на добу, тоді як кістка оновлює його кожні 5–6 років. [7,8]

Нирки фільтрують приблизно 8,6 г/доб., майже вся кількість його повторно абсорбується і лише від 100 до 200 мг екскретується з сечею.

Всмоктування кальцію кишечником, реабсорбція ниркою і оновлення в кістці безпосередньо регулюється гормоном паращитовидної залози, кальцитоніном і вітаміном D. Проте і інші гормони також впливають на обмін речовин кістки і метаболізм кальцію. Це глюкокортикоїди, гормони щитоподібної залози, гормон росту, інсулін і естроген.

Надлишок глюкокортикостероїдів (ГКС) при хворобі Кушинга або при використанні в терапії, призводить до втрати кістки, особливо трабекулярної, приводячи до остеопорозу. Головний ефект глюкокортикостероїдів пригнічення остеобластної діяльності, хоча функцію остеокластів вони також порушують. ГКС також заважають транспорту кальцію через ентероцити. Гормони щитоподібної залози стимулюють резорбцію кістки. І компактна, і трабекулярна кістки руйнуються при гіпертиреозі. Гіпотиреоз заважає ефекту паратгормону по мобілізації кістки, призводячи до вторинного гіперпаратиреозу. При цьому збільшуються і абсорбція кальцію в тонкій кишці і ниркова його реабсорбція. Гормон росу стимулює зростання хряща і кістки за допомогою факторів росту. Це також стимулює

активний транспорт кальцію в кишці. Інсулін стимулює остеобластну продукцію колагену і безпосередньо зменшує ниркову реабсорбцію кальцію і натрію. Нормальні рівні естрогену сироватки необхідні для забезпечення оптимального балансу кістки. Зниження рівня естрогену у постклімактеричних жінок – головний чинник в розвитку резорбції кістки і остеопорозу. У кістці були ідентифіковані рецептори естрогену. Лікування естрогеном зменшує резорбцію кістки протягом тижнів без змін в сироватці паратгормона, кальцитоніну або метаболітів вітаміну D. Проте більш пролонгована терапія естрогеном призводить до збільшення синтезу паратгормону і метаболіту вітаміну D що може пояснювати спостережувані поліпшення кишкової абсорбції і ниркової реабсорбції кальцію. Тестостерон також інгібує резорбцію кістки. Остеопороз спостерігається у дорослих чоловіків з гіпогонадізмом. [27,]

Є зворотній взаємозв'язок між вживанням з їжею фосфору і вмістом кальцію в сечі. Фосфор збільшує синтез паратгормону і робить безпосередній вплив на нирковий каналцевий транспорт кальцію. Зміни вмісту кальцію в сечі зазвичай супроводяться змінами вмісту натрію. Ці два елементи спільно беруть участь в механізмах реабсорбції в проксимальному відділі каналця.

Поряд з вітамінами A, C, D, F, рівень кальцію в організмі здатні підвищувати наступні елементи: Fe, Mg, Mn, P, Si, а також білок; шлунковий сік (HCL), ферменти підшлункової залози і *Lactobacillus acidophilus*. [29,]

Pb, Cd, Al, Mg, Fe, Zn, Na, K, ненасичені жирні кислоти, надлишкове вживання цукру, білка; порушення функції щитоподібної залози і дефіцит вітаміну D призводять до зниження рівня кальцію в організмі. [30,36]

В організмі дорослої людини міститься 25 г магнію. Він входить до складу диференційованих вищих тканин, максимальна його кількість в мозку, тимусі, надниркових, статевих залозах, червоних кров'яних тільцях, м'язах. Головне "депо" магнію знаходиться в кістках і м'язах: у кістках фосфорнокислого магнію міститься 1,5%, в емалі зубів - 0,75% (у каріозних зубах - 0,83-1,88%). Щоденна потреба в магнії - 0,25-0,35 г. Магній є

необхідною складовою частиною всіх клітин і тканин, бере участь разом з іншими елементами в збереженні іонної рівноваги рідких середовищ організму, входить до складу ферментів, пов'язаних з обміном фосфору і вуглеводів, активує фосфатазу плазми і кісток і бере участь у процесі нервово-м'язової передачі, входить до складу різноманітних ферментних систем – гексокіназ, фосфоглюкомутази, необхідний при обміні нуклеотидів.

Магній є кофактором великої кількості ферментативних реакцій, він необхідний для перетворення креатина фосфата в АТФ. Цьому магній є саме тим елементом, який контролює енергетику в організмі. Магній необхідний на всіх етапах синтезу білка. Магній бере участь у всіх імунних процесах як протитоксичний, протистресовий, протиалергічний, протианафілактичний, протизапальний чинник. Вітамін В₆ діє тільки у присутності магнію. Магній бере участь в процесі згортання крові, в створенні естрогену (жіночого гормону), а також в роботі кишечника, жовчного міхура, простати. Mg_2^+ регулює кальцієві канали в клітинних мембранах, перешкоджаючи підвищеному притоку іонів кальцію всередину клітки, оскільки, при дуже високому рівні кальцію, клітина приходить в стан функціональної гіперактивності. Тому кальцій сприяє скороченню м'яза, а магній - його розслабленню. Mg_2^+ гальмує надмірне проходження нервового імпульсу від головного мозку до периферичних нервів і м'язів, пригнічує больові відчуття. Крім того, Mg_2^+ знижує кількість ацетилхоліну в периферичній і центральній нервовій системі, розслабляє скелетні м'язи і гладку мускулатуру, знижує артеріальний тиск, запобігає надмірним спазмам м'язів і судин, бронхів і кишечника.

Нестача магнію виявляє себе безсонням, хронічною втомою, нервозністю, неконтрольованим роздратуванням, остеопорозом, артритом, фіброміалгією, мігренню, м'язовими судомами і спазмами, серцевою аритмією, передменструальним синдром і іншими симптомами і хворобами, також призводить до порушення ваємозв'язку та функцій Т- та В-лімфоцитів,

зниження гуморальної відповіді, зменшення кількості нейтрофілів та моноцитів. [6, 13]

При нестачі магнію в нирках розвиваються дегенеративні зміни і некротичні явища, збільшується вміст кальцію в стінках великих судин, в серцевому і скелетному м'язах - вони дерев'яніють, втрачають еластичність. У людей, загинувших від інфаркту міокарду, вміст магнію в ділянці поразки був на 40% нижчий, ніж в серцях здорових людей. Також при нестачі магнію з організму виводиться калій.

При стресах, високих фізичних і психічних навантаженнях магній у величезних кількостях виводиться з сечею з організму, чому сприяють стресові гормони адреналін і кортизол, тим часом магній необхідний наднирникам для утворення гормонів, у тому числі і кортизолу. Згідно дослідженням, навіть короткочасний стрес «спалює» добову норму магнію. Також магній бере участь у синтезі в головному мозку всіх нейропептидів, що впливають на емоційний стан. Крім того, при дефіциті магнію не здатний повною мірою проявити свої нейропротекторні властивості і гліцин, чия активізацію він покликаний забезпечувати. Таким чином, саме магнієвий дефіцит може стати тим чинником, який викликає пригнічений, депресивний стан.

Магній є антагоністом кальцію, і при дефіциті магнію кров насичується кальцієм, який «вимивається» з кісток, а потім виводиться з сечею, або відкладається у вигляді кальцієвих солей на стінках кровоносних судин, у м'язах, суглобах і внутрішніх органах. Якщо кальцієві солі відкладаються в суглобах, то виникає артрит. У серйозніших випадках може виникнути навіть кальциноз внутрішніх органів. З іншого боку, магній регулює надходження іонів кальцію в клітину, і тому без нього засвоєння кальцію неможливе. [6]

При нестачі магнію прискорюються темпи старіння організму, оскільки він бере участь в найважливіших процесах - синтезі ДНК і білків, стабілізації молекул ДНК, РНК і рибосом. Також Mg^{2+} уповільнює процеси передчасного

старіння організму, протидіючи кальцифікації м'яких тканин, внутрішніх органів і судин.

Унаслідок меншого радіусу іона і більшої енергії іонізації іон Mg^{2+} утворює міцніші зв'язки, ніж іон Ca^{2+} , і тому є активнішим каталізатором ферментативних процесів [12]. Магній бере участь у формуванні більше 300 ферментів, зокрема ферментів, що регулюють каскад синтезу АТФ.

Регуляція магнієвого гомеостазу на клітинному і організменому рівні здійснюється за допомогою білків підродино TRP (transient receptor potential) - Trpm6 і Trpm7. Обидва ці білки є біфункціональними, будучи, з одного боку, іонним каналом для двовалентних катіонів, з іншого боку, володіють кіназною активністю. Trpm6 відповідальний за магнієвий гомеостаз на організменному, а Trpm7 - на клітинному рівні. Trpm6 експресується переважно в нирках, кишечнику, легенях, Trpm7 - у всіх органах і тканинах. Зниження змісту магнію в їжі призводить до посилення експресії гена Trpm6 в нирках, що викликає посилення реабсорбції магнію у висхідному коліні петлі Генле. Спадкові дефекти Trpm6 є причиною первинної гіпомagneзії. Trpm7 регулює трансмембранний вхід Ca^{2+} and Mg^{2+} в клітину залежно від рівня метаболічної активності клітини, активність Trpm7 визначається внутрішньоклітинним рівнем Mg^{2+} , Mg-АТФ. При цьому при вираженому внутрішньоклітинному дефіциті Mg (на тлі ішемії) проникність Trpm7 нелінійно зростає, в першу чергу, для іонів кальцію. Trpm7 є терморегуляторним білком: під дією гіпотермії його активність знижується, що, ймовірно, лежить в основі терапевтичної дії гіпотермії. Вважається, що Trpm7 бере участь в регуляції багатьох процесів, включаючи клітинну адгезію, зростання і проліферацію клітин і так далі. Крім того, білки TRPM 6/7 відповідальні за виникнення дефіциту магнію, викликаного стресом. На тлі стресу під дією катехоламінів відбувається цАМФ-залежна активація обмінних процесів, що призводить до вивільнення магнію з комплексів з внутрішньоклітинними лігандами, в результаті рівень вільного магнію в клітці значно підвищується. Це призводить до обмеження входу магнію через іонні

канали (Trpm7). В той же час, під впливом цамф і протеїнкінази А, що активуються катехоламінами, чутливість Trpm7 до іонів магнію ще більш зростає, що в ще більшому ступені перешкоджає входу магнію в клітку. Це, у свою чергу, призводить до підвищення рівня позаклітинного магнію. Гіпермагнеїмія, відмічена багатьма дослідниками на тлі гострого стресу, викликає зниження активності Trpm6; це призводить до зниження реабсорбції магнію в нирках і гіпермагнезіурії, а також уповільненню всмоктування магнію в ШКТ. Стан хронічного стресу призводить до значних втрат магнію з сечею, при цьому його абсорбція в ШКТ значно знижена. Тривале існуюче зниження внутріклітинного рівня магнію викликає неконтрольоване підвищення активності Trpm7, при цьому кальцієвий струм значно перевищує магнієвий, що у результаті викликає зрив компенсаторних реакцій. [22,13]

Значне місце займають дослідження ролі Mg^{2+} у виникненні, профілактиці і лікуванні серцево-судинних захворювань. Показано, що дефіцит магнію призводить до прогресуючої вазоконстрикції коронарних судин. Гіпомагнезіємія викликає підвищення внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} , утворення вільних радикалів і прозапальних цитокінів в кардіоміоцитах. Ефекти магнію на серцевий м'яз багато в чому пов'язані з конкуренцією між Ca^{2+} і Mg^{2+} за зв'язуючі ділянки скоротливих білків: тропоніна, актину і міозину. Передбачається, що гіпомагнеїємія призводить до активації Ca^{2+} сигнальних шляхів, що лежить в основі ішемічного пошкодження міокарду. Крім того, дефіцит магнію часто супроводить внутрішньоклітинний дефіцит калію, особливо на тлі артеріальної гіпертензії і алкоголізму. Вважається, що дефіцит магнію грає важливу роль у виникненні цілого спектру кардіоваскулярних захворювань: ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії. [29,6]

Залізо є найважливішим мікроелементом, який необхідний для нормальної життєдіяльності організму. До 75-80% заліза міститься в гемоглобіні, 20-25% заліза є резервним, 5-10% - міститься в складі

міоглобіна, біля 1% - в дихальних ферментах, які каталізують процеси дихання в клітинах та тканинах. Залізо входить до складу більш ніж 70 ферментів, які мають активні біологічні властивості. До основних функцій залізовмісних ферментів належать транспорт електронів (цитохроми, залізосеропротейди), транспорт та депонування кисню (міоглобін, гемоглобін та ін.), участь в утворенні активних центрів окисно-відновних ферментів. [11, 1]

Залізо бере участь у роботі ферментних систем, які забезпечують системний та клітинний аеробний метаболізм, а також окисно-відновлювальний гомеостаз організму. З його участю в організмі здійснюються такі процеси, як транспорт електронів (цитохроми, залізопротейди), транспорт та депонування кисню (міоглобін, гемоглобін), а також відбувається формування активних центрів оксидази, гідрооксилази. Fe-вмісні білки (ферменти) каталізують процеси послідовного переносу атомів водню або електронів від вихідного донора до кінцевого акцептора, тобто здійснюють транспортування елементів у дихальному ланцюгу (каталази, пероксидази, цитохроми), тим самим забезпечують енергією для функціонування активних клітин. Залізо також необхідне для синтезу ДНК, росту та розвитку клітин, воно є каталізатором перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). [9,10] Важлива його роль у функціонуванні факторів неспецифічного захисту, клітинного та місцевого імунітету. [23,24,9,12] Нормальний вміст заліза в організмі необхідний для повноцінного фагоцитозу, бактеріцидної здатності сироватки, комплемента, лізоцима.

Добова потреба організму в залізі для еритропоезу та біосинтетичних функцій знаходиться в межах 20-22 мг/добу. Основну частину необхідного заліза організм отримує за рахунок повернення в циркуляцію заліза, яке вивільнилось із еритроцитів, що старіють. Залізо, яке необхідне для підтримки гомеостазу всмоктується в тонкому кишківнику. Метаболізм заліза тісно пов'язаний з обміном інших мікроелементів в організмі. Дефіцит заліза

може виникати при порушеннях метаболізму інших мікроелементів – міді, цинку, марганцю.

У численних дослідженнях доведено життєво необхідну біологічну роль цинку. Серед незамінних мікроелементів він має особливе значення. За поширенням в організмі цинк займає друге місце після заліза. [20,21]

Запаси цинку в організмі не великі. Цинк присутній у всіх органах та тканинах, однак у м'язах його знаходиться 62,6%, дуже багато в сперматозоїдах, які є носіями та депо цього мікроелемента. В організмі дорослої людини міститься від 1 до 2 г цинку. У крові його вміст складає 1,24 ммоль/л, де він зосереджений в значній мірі в еритроцитах, в плазмі його вміст складає 1,6 - 25,5 мікромоль/л. Приблизно 98% цинку плазми пов'язано з білками, причому основним протеїном, здатним зв'язувати його є альбумін - з ним пов'язане 80 - 85% цинку плазми, приблизно 15% пов'язані з альфа-2-макроглобуліном, менше 2% пов'язані з ретинолом, 1 - 2% цинку вільні. В організмі цинк кумулюється в печінці, простаті, сітківці, поперечно-пошмигованих м'язах. [32, 35, 37]

Сьогодні є дані, що цинк входить до складу більш ніж 300 металоферментів [14], зокрема лужних та кислих фосфатаз, карбоангідраз, ДНК- та РНК-полімераз. Він є незамінним у процесах біосинтезу білків (у тому числі колагену і полірибосом) та під час клітинної проліферації. Цинк має стабілізуючий вплив на адреналін та норадреналін, за рахунок чого відіграє важливу роль у синаптичній трансмісії в центральній нервовій системі [33, 35, 37] Також до цинк-залежних ферментів, відносять і оксидоредуктази, трансферази, супероксиддисмутази та гідролази. Цинк-залежними є і такі необхідні для організму людини гормони як інсулін, кортикостероїди, соматотропні та гонадотропні гормони. [16, 28]

Цинк є основним мікроелементом, що регулює активність імунної системи. Це проявляється на різних рівнях: цинк модулює проникність шкіри, він є фактором неспецифічного імунного захисту, необхідних для дозрівання специфічних імунних клітин і вироблення цитокінів. Цинк впливає на

резистентність організму, процеси розмноження та загибелі низки мікроорганізмів. [38] Цинк стабілізує клітинні мембрани, що зменшує частоту алергічних реакцій, тоді як дефіцит цинку відіграє особливу роль саме у формуванні алергічних реакцій, їх посилення може відбуватися не лише внаслідок порушень функціональної активності клітин імунної системи (Т- та В-лімфоцитів), а й у разі послаблення дії гормонів глюкокортикоїдної природи (основних регуляторів запальних та алергійних реакцій). [17, 22]

Цинк відіграє важливу роль в розмноженні та рості клітин, стабілізації клітинних мембран, процесах регенерації, розвитку вторинних статевих ознак, впливає на сперматогенез, утворення антитіл, активних лімфоцитів, маси тімуса, розвиток мозку. Особливий інтерес до цинку пов'язаний з його участю у нуклеїновому обміні, процесах стабілізації компонентів клітинних мембран. Цинк відіграє важливу роль у розвитку скелету, при його нестачі спостерігається кульгавість, пухлини скелету.

Всмоктування цинку та його транспорт в організмі здійснюється за допомогою металопротейдів, які виробляються в слизовій оболонці кишківника, нирках, печінці.

Цинк є конкурентом міді у процесах абсорбції у кишечнику, тому при високій його концентрації може розвинутися дефіцит міді в організмі, а це, в свою чергу, обумовлює зниження рівня заліза. Крім того цинк безпосередньо впливає на процеси включення та вивільнення залізу з феритину та процеси поділу попередників еритроцитів через регулювання синтезу РНК та ДНК. [22,28]

Серед білків, що містять цинк, переважну більшість складають ферменти. Цинк активує більше 200 металоензимів, присутній в більшості ферментів тканинного дихання. Він необхідний для утворення сульфатних молекул ряду біологічно-активних речовин, зокрема бере участь у біосинтезі і пролонгації дії інсуліну, а також гормону росту, імуноглобулінів, керотину і інших, використовується при синтезі ДНК і РНК.

Цікава роль цинку як конкурента кальцію в клітині: відомо, що в нормі внутрішньоклітинний ефект кальцію опосередкований кальмодуліном - білком, пов'язаним з кальцієм. Цей білок активує багато ферментів і тим самим стимулює внутрішньоклітинні процеси. Відмічено, що в результаті конкуруючої взаємодії цинку з кальцієм пригнічуються функції, що раніше стимулювались кальмодуліном. Він впливає на метаболізм холестеролу при атеросклерозі, зменшуючи утворення атеросклеротичних бляшок. Крім того, цинк бере участь у вільно-радикальному окисленні ліпідів, стабілізуючи оболонки мембран, захищаючи їх від пошкоджень, що виникають унаслідок переокислення.

2.3 ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ В ОРГАНІЗМІ

У нормі основними регуляторами фосфорно – кальцієвого обміну є паратгормон (ПГ), кальцитонін і вітамін D. Шляхом впливу на скелет нирки і всмоктування кальцію в кишківнику ПГ забезпечує постійність концентрації іонізованого кальцію в позаклітинній рідині. Навіть незначне, фізіологічне підвищення рівня ПГ у сироватці призводить до активації зрілих остеочитів і резорбції кісткової тканини. Цей процес (остеочитний остеоліз) – основний прояв гострого впливу ПГ на скелет. Все супроводжується остеокластичною резорбцією кісткової тканини, що спостерігається, як правило у хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН). Одночасно з резорбцією відбуваються процеси новоутворення кістки, при чому новоутворена кісткова тканина багатша клітинними елементами і менш організована, ніж нормальна. В результаті процесу резорбції і новоутворення метаболізм кісткової тканин при гіперсекреції ПГ підсилений. Впливаючи на нирки, ПГ зменшує проксимальну і дистальну тубулярну резорбцію фосфатів, що призводить до фосфатурії і гіпофосфатемії. Одночасно ПГ стимулює синтез 1,25 – дигідроксіхолікальциферолу в паренхимі нирок.

У сполученні з ПГ вітамін D₃ бере участь в резорбції кісток, посилює реабсорбцію кальцію, фосфору і натрію в нирках і впливає на всмоктування кальцію в тонкому кишківнику. В протилежність до паратгормону, кальцитонін, попереджуючи гіперкальциємію, знижує концентрацію кальцію в крові і позаклітинній рідині, зменшує кількість і активність остеобластів в кістковій тканині і інгібує остеочитний остеоліз.

При нирковій недостатності порушуються всі ланки гормональної регуляції фосфорно – кальцієвого обміну. Вже на ранніх стадіях ХНН внаслідок підвищення секреції і уповільнення деградації в нирках, в крові хворих підвищується рівень імунореактивного ПГ. Одночасно з падінням клубочкової фільтрації відбувається ретенція фосфору, що викликає зниження

іонізованого кальцію і додатково підсилює продукцію ПГ. Збільшення концентрації ПГ в сироватці індукує фосфатурію і повертає рівень фосфору до норми, що супроводжується підвищенням кальцію сироватки крові. Таким чином, ціною гіперсекреції ПГ встановлюється новий стан фосфорного балансу. З подальшим падінням фільтрації цей цикл повторюється. Крім ретенції фосфору, причиною гіперсекреції ПГ при ХНН є резистентність скелету до кальціємічної дії ПГ. Резистентність проявляється зниженим чи нормальним рівнем кальцію в сироватці крові хворих на ХНН, не дивлячись на низький або нормальний вміст фосфору і підвищену секрецію ПГ. Причинами резистентності є вторинний гіперпаратиреоїдизм, дефіцит вітаміну D₃, гіпермагнезіємія і зниження вмісту внутрішньоклітинного магнію.

Порушений фосфорно-кальцієвий обмін при уремії відображує різноманітна кісткова патологія, що розвивається у хворих з ХНН: остеомаліяція, фіброзний остейт, остеосклероз та інші, але частіше зустрічаються сполучені ураження, для позначення яких використовують термін «ренальна остеодистрофія». Ураження кісткової тканини виявляється вже на ранніх стадіях ХНН. Перші прояви ренальної остеодистрофії розвиваються внаслідок вторинного гіперпаратиреозу і виражаються у виникненні порожнин резорбції, що є виконаним неорганізованим остеїдом, його кількість збільшується, коли ниркова фільтрація падає нижче 40 мл/хв.

При вторинному гіперпаратиреоїдизмі частіше, ніж при остеомаліяції, виявляються відкладення фосфорнокислих солей кальцію в м'яких тканинах, різних органах, стінках судин. До випадання солей призводить збільшення вмісту в сироватці хворих на ХНН фосфору, коли добуток концентрацій кальцію і фосфору перевищує 75, гіпермагнезіємія, локальне пошкодження тканин. [27,31]

Порушення мінерального обміну при ХНН характеризується гіперфосфотемією унаслідок порушення клубочкової фільтрації, а також гіпокальціємією, що розвивається із-за зниженої продукції в нирках 1,25-

дигідрокальциферолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), регулюючого всмоктування кальцію в ШКТ.

Транзиторна гіпокальціємія, що триває всього декілька хвилин, стимулює підвищення секреції ПТГ і мобілізацію кальцію з кісткової тканини за рахунок активації Са-рецепторів, розташованих на парашитовидних залозах. При гіпокальціємії, що зберігається протягом декількох годин додатково збільшується транскрипція гена пре-проПТГ і секреція гормону. При гіпокальціємії, що зберігається протягом декількох місяців або декількох років, розвивається гіперплазія ПЩЗ, що обумовлює посилену продукцію і секрецію ПГ.

Разом з прогресом наявної гіпокальціємії відбувається також затримка фосфатів, яка веде до значного ураження кісткової системи. Цьому сприяє частково супутня гіперплазія і навіть утворення аденом парашитовидних залоз, розвиток вторинного гіперпаратиреоїдизму і остеодистрофії з можливістю метастатичних кальцинатів. [30,31]

Висока фосфатемія знижує всмоктування кальцію і сприяє метастатичній кальцифікації. Метастатичне обвапнення виражається у відкладенні солей кальцію (мікрокристалів фосфату кальцію у вигляді вирогідного, гідроксиапатиту) в артеріях, роговій оболонці, кон'юнктиві, періартікулярно (вузликовий пухлиноподібний кальциноз) у шкірі і підшкірній клітковині, внутрішніх органах (вісцеральний кальциноз).

У стані ХНН виявляється нестійкість таких найважливіших фізіологічних констант, як вміст в крові натрію, калію, кальцію і інших мікроелементів, своєрідну пойкило- чи гетеронатріємію, волемію, гетеротонію, можливість розвитку на цьому фоні зневоднення, колапсу, тобто неможливість при такому стані нирок підтримувати гомеостаз внутрішнього середовища організму.

При ХНН порушуються всі види обміну: зміни електролітів, судинної і клітинної проникності і, отже, зміненій активності багатьох ферментів і

кінінів. Так, порушується обмін вуглеводів, глюкози, частіше з пониженням толерантності і підвищенням вмісту в крові імунореактивного інсуліну. Таким чином патогенез ХНН не обмежується затримкою азотистих шлаків а виявляється нирково-печінковою недостатністю, поразкою серця і мозкових судин (гіпертонія). [36]

3. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось на щурах-самицях вагою 172 ± 5 г, які були розділені на дві групи: експериментальну і контрольну. Хронічна ниркова недостатність моделювалась шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення сулеми в дозі 4 мг/кг маси тіла. Вивчення здійснювалось на 28 добу після введення двохлористої ртуті. Експериментальних тварин декапітували, вскривали грудну порожнину і забирали для дослідження аорту, включаючи її грудний і брюшний відділи. Аорта бралась повністю, без виділення окремих шарів (інтими, медії, адвентиції). З метою дослідження мікроелементного складу кісткової тканини відпрепаровували стегнову кістку.

Шматочки тканин зважували і висушували при температурі 90°C до постійної ваги. Проби окиснювали концентрованою азотною кислотою при $70-95^{\circ}\text{C}$ до отримання світлого розчину. Надлишок кислоти випарювали, а проби розводили деіонізованою водою до об'єму 25 мл. Аналіз вмісту кальцію та інших мікроелементів в пробах проводили на спектрофотометрі С-115-М в атомно-абсорбційному режимі.

Статистичний аналіз одержаних даних здійснювали за допомогою стандартної комп'ютерної програми «Excel», достовірність міжгрупових відмінностей - за загальноприйнятим методом з використанням критерію Ст'юдента.

4. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході вивчення вмісту кальцію, магнію, заліза і цинку в аорті та кістковій тканині у контрольних тварин і в умовах експериментальної хронічної недостатності (сулемова нефропатія) нами були отримані такі дані (табл. 1 – в аорті, табл. 2 – в кістковій тканині):

Табл. 1

Вміст кальцію, магнію, заліза і цинку (мг/г сухої речовини) в аорті щурів

| Групи тварин | Ca (мг/г) | Mg (мг/г) | Fe (мг/г) | Zn (мг/г) |
|----------------|---------------|----------------|--------------------|------------------|
| Аорта експер. | 1,99516±0,11* | 0,35438 ±0,03* | 0,88388±0,07* * | 0,250653±0,01*** |
| Аорта контроль | 1,00976±0,08* | 0,19307±0,02* | 0,5858±0,05** | 0,52812±0,11*** |

* - $p<0,001$

** - $p<0,01$

*** - $p<0,05$

Динаміка вмісту вивчених мікроелементів в стінці аорти щурів представлена на рис. 1.

Рис. 1

Порівняльна характеристика вмісту мікроелементів в стінці аорти щурів
(мг/г)

Отримані результати свідчать, що за умов сулемової інтоксикації вміст кальцію, магнію та заліза в стінці аорти у тварин експериментальної групи збільшився, тоді як цинку – навпаки, зменшився. Збільшення вмісту кальцію відбулося на 97,7% ($p<0,001$), збільшення магнію – на 83,5% ($p<0,001$), збільшення заліза – на 50,8% ($p<0,01$), тоді як зменшення цинку в стінці аорти відбулося на 47,5% ($p<0,05$).

Табл. 2

Вміст кальцію, магнію, заліза і цинку (мг/г сухої речовини) в кістках щурів різних груп

| Групи тварин | Са (мг/г) | Mg (мг/г) | Fe (мг/г) | Zn (мг/г) |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Кістка експер. | 123,6716 ±4,6** | 3,20484±0,11* | 0,136663±0,01* | 0,284513±0,02* |
| Кістка контроль | 173,7522±19,6** | 3,88446±0,16* | 0,220411±0,02* | 0,199984±0,01* |

*- $p < 0,01$

** - $p < 0,05$

Динаміка вмісту вивчених мікроелементів в кістках щурів представлена на рис. 2.

Рис. 2

Порівняльна характеристика вмісту мікроелементів в кістках щурів
(мг/г)

(мг/г)

Результати аналізу кісткової тканини свідчать, що за умов сулемової інтоксикації вміст кальцію, магнію та заліза у кістках тварин експериментальної групи зменшився, тоді як цинку – навпаки, збільшився.

Вміст кальцію кісткової тканини експериментальних тварин зменшився на 28,8% ($p < 0,05$), вміст магнію – на 17,5% ($p < 0,01$), вміст заліза – на 38% ($p < 0,01$), тоді як вміст цинку збільшився на 42,27% ($p < 0,01$).

Одне з провідних місць у патогенезі і перебігу ХНН займає порушення фосфорно - кальцієвого обміну. Розвиток ХНН, при якій порушуються всі найважливіші функції нирок, супроводжується затримкою в організмі не лише креатиніну і сечовини, але й широкого спектру біологічно активних речовин – пептидних гормонів, ферментів та ін., а також порушенням синтезу еритропоєтину, активних метаболітів вітаміну D. У нормі нирки відіграють

важливу роль в гомеостазі кальцію, фосфору і вітаміну D. Нирки є органом-мішенню і місцем деградації паратиреоїдного гормону, у паренхімі нирок синтезується фермент α – гідроксилаза, необхідний для утворення активної форми вітаміну D₃ – кальцитріолу. Дефіцит кальцитріолу викликає зниження всмоктування кальцію і реактивує парашитовидні залози, призводить до розвитку гіперпаратиреозу.

Порушення мінерального обміну при ХНН характеризуються гіперфосфатемією, внаслідок порушення клубочкової фільтрації, а також гіпокальціємією, яка розвивається внаслідок пониженої продукції у нирках 1,25-дигідроксикальциферолу (1,25(OH)₂D₃), що регулює всмоктування кальцію у шлунково-кишковому тракті. Під його впливом у слизовій оболонці кишківника утворюється кальційзв'язуючий білок, який обумовлює активний транспорт кальцію з просвіту кишківника в ентероцити. Поєднання гіперфосфатемії і гіпокальціємії призводить до широкого спектру змін, а саме - метастатичної кальцифікації, коли фосфат кальцію відкладається не в остеїд, а в м'які тканини, стінки судин, серцеві клапани, що й визначає життєвий прогноз хворих на ХНН.

Вірогідно, така динаміка вмісту кальцію в аорті, яку ми спостерігали в результаті експерименту, свідчить про зміни, пов'язані з особливостями його обміну в умовах сулемової інтоксикації. Акумуляція кальцію в стінці аорти за умов експериментальної ХНН, можливо, пов'язана з утворенням іонофорів відносно іонів кальцію і протонів, внаслідок чого збільшується проникність клітинних мембран до цих іонів, яка призводить до підсиленої акумуляції кальцію в тканинах артерій. Перевантаження клітин кальцієм внаслідок збільшення проникності мембран може викликати їх загибель.

Необхідно відзначити, що клітини гладенької мускулатури відіграють значну роль у прогресуванні артеріосклеротичних уражень. Вони не тільки накопичують в цитоплазмі кальцій, але й мають здатність трансформуватись в фібробласти і утворювати попередники структурних елементів сполучної тканини – еластин, колаген, мікрофібрили і базальні мембрани.

Якщо йдеться про обмін магнію слід зазначити, що приблизно половина всього магнію організму знаходиться в кістковій тканині і $\frac{1}{4}$ - в м'язовій. Доведена роль магнію в активації ферментів, що відщеплюють і переносять фосфатну групу, в тому числі ферментів, що приймають участь в синтезі і деградації АТФ. Магній - активний учасник в процесах метаболізму білків та вуглеводів. Крім того він прискорює нервово - м'язове проведення імпульсу. Плазмовий вміст магнію при ХНН збільшений, високі концентрації паратиреоїдного гормону при ХНН призводять до мобілізації магнію з кісток і негативного балансу цього мікроелементу, при чому існує відомий паралелізм між гіпермагніємією і гіперазотемією. М'язовий фонд магнію при ХНН збільшується. При зменшеному надходженню магнію в кістку відбувається гальмування утворення як кристалів, так і фосфату кальцію. Гіпермагніємія при ХНН обумовлена зниженням виділення цього катіону нирками. Порушення екскреції магнію пов'язують із зниженням його фільтрації і з підвищенням реабсорбції. Таким чином, гіпермагніємія, на фоні ХНН, може мати місце при сполученні з гіперпаратиреозом

Щодо обміну заліза, то при ХНН розвивається анемія, яка визначається декількома складовими. При протеїнурії реєструється значна втрата еритропоєтину, трансферину і іонізованого заліза в складі пула білків, що екскретуються з сечею. По мірі прогресування ХНН структури, що продукують еритропоєтин поступово заміщуються фіброзною тканиною, це супроводжується втратою ними гормонопродукуючих властивостей. Додатковим фактором, що сприяє формуванню анемії при ХНН є гіперпродукція α - фактора некрозу пухлин (α -ФНП), що здійснює депресорний вплив на продукцію еритропоєтину, кістково - мозковий еритропоєз і вивільнення заліза із клітин ретикулоендотеліальної системи. [34] При дефіциті заліза знаходять зміни в кістках: спостерігається виражений остеопороз з розширенням кістково - мозкових просторів і деформацією скелета. Причиною є гіперплазія кісткового мозку внаслідок неефективного еритропоєзу.

У наш час є багаточисельні докази суттєвої ролі цинку в різних сторонах життєдіяльності організму, в тому числі важливе його значення для підтримки складних біохімічних процесів, що відбуваються в нирках. Саме тому можна думати, що зменшення вмісту цинку при ХНН має патогенетичне значення. Дефіцит цинку сприяє збільшенню проникності клітинних мембран, посилює порушення білкового обміну, призводить до зниження активності цілої низки ферментів, і до метаболічних порушень, які витікають із цього.

Закономірне зниження вмісту цинку пропорційне ступеню порушення видільної функції нирок. Основним метаболічним дефектом, що призводить до порушення обміну цинку, є зміна складу і властивостей білків, яким належить вирішальна роль в гомеостазі цинку.

Пусковим моментом у явищах, що спостерігаються, є порушення обміну кальцію, а саме механізмів спряження між процесами надходження його в клітину і виведення з неї. Ці механізми можуть реалізовуватися на фоні погіршення функціонування нирок, зниження швидкості клубочкової фільтрації, роз'єднання механізмів регуляції обміну кальцію: в кишківнику, в нирках та в кістках.

При зменшенні швидкості клубочкової фільтрації зменшується і екскреторна фракція кальцію у каналцях нирок та кишківнику, внаслідок дефіциту 1,25-дигідроксисолекальциферолу. Додатково ХНН сприяє виникненню вторинного гіперпаратиреозу, що зумовлює резорбцію кісток. Все це призводить до вивільнення кальцію і інших мікроелементів з кісток та прогресивного зменшення їх запасів в кістковій тканині.

З другого боку, збільшення плазмової концентрації цих мікроелементів сприяє відкладанню їх в м'яких тканинах. Що ми й могли спостерігати у нашому експерименті.

Таким чином, отримані в нашій роботі дані свідчать про різнонаправлені зміни, вмісту кальцію магнію, заліза і цинку у кістках і кровоносних судинах за умов інтоксикації сулемою. Це може означати, що

відбувається перерозподіл цих елементів між кістковою тканиною та іншими структурами організму. Наслідком такого перерозподілу може бути, з одного боку, розвиток остеопорозу, а з другого – кальцифікація судинної стінки.

5. ВИСНОВКИ

1. У щурів з хронічною нирковою недостатністю виявляється порушений гомеостаз кальцію, магнію, заліза та цинку.
2. Виражене збільшення вмісту кальцію в стінці аорти пов'язане з кальцифікацією судинної стінки.
3. Збільшення вмісту магнію та заліза в стінці аорти у тварин експериментальної групи і зменшення цинку, може свідчити про залежність концентрації цих елементів від рівня кальцію в організмі.
4. Значне зменшення кальцію в кістковій тканині слід розглядати як появу остеопорозу, внаслідок розвитку ниркової недостатності.
5. Зменшення вмісту магнію та заліза кісткової тканини експериментальних тварин (тварин з сулемовою нефропатією) і збільшення вмісту цинку є результатом перерозподілу даних мікроелементів між кістковою тканиною та іншими структурами організму.
6. Значні зсуви у вмісті мікроелементів в організмі та їх роль в розвитку патології вимагають оптимізації методів лікування, направлених на відновлення мікроелементного балансу.

6. СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека / А.П.Авцын, А.Л.Жаворонков, М.А.Риш, Л.С. Строчкова. – Москва: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Агаджанян Н.А. Экологический портрет человека и роль микроэлементов / Н.А.Агаджанян, М.В.Велданова, А.В. Скальный. - М.: Медицина, 2001. – 236с.
3. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение / Г.А. Бабенко // Микроэлементы в медицине.- 2003.- №2(1).- С. 2 – 5.
4. Быць Ю.В. Сравнительно – патофизиологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки / Ю.В.Быць, В.П.Пишак, О.В. Атаман. - Киев-Черновцы: « Прут », 1999.- 331 с.
5. Вихерт А.М. Кальциноз артерий / А.М.Вихерт, К.Р.Седов, Р.И. Соколова. - М.: «Медицина», 1970. - 152 с.
6. Громова О.А. Его величество магний (клинико-фармакологическая информация) / О.А.Громова. - М.: (Методическое пособие для врачей и студентов). –2000. - 51с.
7. Гуляева Н.В. Кальций // Малая медицинская энциклопедия. М.: Большая российская энциклопедия. – 2002.- том 3.- С. - 367.
8. Дьочук Г.И. Возможные пути регуляции кальциевого обмена / Г.И.Дьочук // Физиол. журн. – 1996. - том 77. - вып.11. – С. - 117 – 125.
9. Захарова И.Н. Роль железа в организме человека / И.Н. Захарова // Российский педиатрический журнал. - 2007. - №1. - С. 31 – 34.
10. Захарова И.Н. Роль Fe в организме человека / И.Н.Захарова, Н.Е.Малова, Е.В.Ручкина // Российский педиатрический журнал. – 2007. - №1. - С. 31-34.
11. Казюкова Т.В. Регуляція метаболізму заліза. Огляд літ-ри / Т.В. Казюкова, А.А.Левіна, Н.В.Цветаєва, Ю.І.Мамутова, М.М.Цибульська // Педіатрія. - 2006. - №6. – С. 94-98.

- 12 Кудрин А.В. Иммунофармакология микроэлементов / А.В.Кудрин , А.В. Скальный и др // Междунар. мед. ж. - 2000. - №2. - С. - 342 – 353.
- 13 Кудрин А.В. Микроэлементозы человека / А.В.Кудрин // Междунар. мед. ж. – 1998. - № 11-12. - С.- 1000-1006.
- 14 Лазарева Т.С. Биологическая роль цинка при хронической патологии кишечника / Т.С.Лазарева, М.Г. Афраимович //Российские педиатрический журнал. – 2007. - №1. - С. 39-42.
- 15 Мальцев С.В. Нарушение баланса цинка при хроническом гастродуодените у детей / С.В.Мальцев, Р.А.Файзуллина // Педиатрия. – 2002. - №3. - С. 49-51.
- 16 Пикуза О.И. Современные взгляды на биологическую роль цинка в сохранении ресурсов здоровья человека / О.И.Пикуза, А.Н.Такирова // Российский педиатрический журнал. – 2002. - №4. - С. 39-40.
- 17 Сергеев П.В. Цинксодержащие препараты как модуляторы иммунной системы / П.В.Сергеев // Междунар. мед. журн. – 2000. -№4. - С. 99-102.
- 18 Скальный А.В. Микроэлементы для вашего здоровья / А.В.Скальный. - М. : Издательский дом « ОНИКС 21 век » Мир, 2003. - 238с.
- 19 Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая характеристика и коррекция / А.В.Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2000. - №3. – С. 2 - 8.
- 20 Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В.Скальный, И.А.Рудаков. - М. : Издательский дом « ОНИКС 21 век » Мир, 2004. - 272с.
- 21 Скальный А.В., Яцык Г.В., Одинаева Н.Д. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции. Практическое пособие для врачей / А.В.Скальный, Г.В.Яцык, Н.Д.Одинаева. - М.: Издательский дом « ОНИКС 21 век » Мир, 2002. - 86с.
- 22 Смоляр В.И. Гипо – и гипермикроэлементозы / В.И.Смоляр. - К.: Здоровье, 1989. – 152с.

- 23 Хакимов Х.Х. Периодическая система и биологическая роль элементов / Х.Х.Хакимов. - Ташкент : Медицина, 1985. – 196 с.
- 24 Хухрянский В.Г. Химия биогенных элементов / В.Г. Хухрянский. - К.: Вища школа, 2000. – 208 с.
- 25 Collery Eds. Ph. Metal Ions in Biology and Medicine /Eds. Ph.Collery, P.Bratter, V.Negretti de Bratter, L.Khassanova, J.C. Etienne // Trace elements in medicine. –1998. – Vol.5. – P.493 – 497.
- 26 Fields M. Hepatic iron (Fe) retention in copper (Cu) – deficient rats is a potential risk factor for hypercholesterolemia / M.Fields, Ch.G. Lewis // Gastroenterology. – 1999. – v.84. - №2. – P. 608 – 612.
- 27 Guerin A.P. Arterial stiffening and vascular calcification in end stage renal disease / A.P. Guerin, G.M.London, S.J.Marchais, F.Metivier // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. - v.84. - №15. - P.1014-1021.
- 28 Hoffman H.N. Zinc – induced copper deficiency / H.N.Hoffman, R.L. Phylly, C.R.Fleming // Gastroenterology. – 1988. – v.94. - №2. – P. 508 – 512.
- 29 Jolly D.H. Blood zinc, copper, magnesium, calcium, aluminum and manganese concentrations in patients with or without Alzheimer type dementia / D.H. Jolly, P.Poitrianal, H.Millart, E.Kariger., F.Blanchard, P.Collery, H.Chorsy // Trace elements in medicine. - 1993. – Vol. 10. - №4. - P. 192 – 195.
- 30 Lokatelli F. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia / F.Lokatelli, J.B.Cannata-Andia, T.B.Drueke et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – №17. - P.723-731.
- 31 London G.M. Arterial structure and functions in end – stage renal disease / G.M.London, S.J.Marchais, A.P.Guerin et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. - №17. –P. 1713-1724.

- 32 Mocchegiana E. Role of the zinc bioavailability on the cellular immune effectiveness in cestic fibrosis / E.Mocchegiana, M. Provinciali et al. // Clin. Immunol. Immunopatol. - 1995. – Vol. 75. - P.214-224
- 33 Smith J.B. Transmembrane signals and protooncogene induction evoked by carcinogenic metals and prevented by zinc / J.B.Smith, L.Smith, V.Pijuan, Y. Zhuang, Y.C.Chen // Environ. Health Perspect. – 1994. - Vol. 102 (Suppl. 3). – P.181-189.
- 34 Torre-Amione G. An overview of tumor necrosis factor alfa and the failing human heart / G.Torre-Amione, B.Bozkurt, A.Deswal et al. // Curr. Opin. Cardiol. – 1999. – №14. – P. 206-210.
- 35 Tsang D. Myelin basic protein is a zinc-binding protein in brain: possible role in myelin compaction / D.Tsang // Neurochem. Research. – 1997. – Vol. 22. - №7. - P.811-819.
- 36 Vanholder R. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality / R.Vanholder, Z.Massy, A.Argiles et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. - №20. – P.1048-1056.
- 37 Wellinghausen N. The significance of zinc for leukocyte biology / N. Wellinghausen, L.Rink, J. Leukoc // Biol. – 1998. - Vol. 99. - P. 808-813.
- 38 Zalewski P.D. Zinc and immunity: implications for growth, survival and function of lymphoid cells / P.D. Zalewski // J. Nutr. Immunol. - 1996. – Vol. 4. - P.39-80.